

MINISTÈRE DE LA PRODUCTION INDUSTRIELLE.

SERVICE DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE.



BREVET D'INVENTION.

Gr. 14. — Cl. 1.

N° 894.508

Procédé pour la préparation de dérivés de polysaccharides.

Société dite : F. HOFFMANN-LA ROCHE & C° (SOCIÉTÉ ANONYME) résidant en Suisse.

Demandé le 8 mai 1943, à 9^h 20^m, à Paris.

Délivré le 13 mars 1944. — Publié le 27 décembre 1944.

(Demande de brevet déposée en Suisse le 21 août 1942. — Déclaration du déposant.)

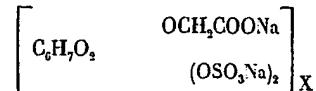
On sait que les éthers polysulfuriques de polysaccharides coagulent le sang (voir S. Bergström, Naturwissenschaften 23 (1935), p. 706 ; Zeitschrift für physiologische Chemie 238 (1936), p. 163 ; E. Chargaff et F. Bancroft, Journal of Biol. Chemistry 115 (1936), p. 149, 155). Ces corps ont donc une toxicité élevée qui s'oppose à leur emploi clinique. Bergström avait déjà attiré l'attention sur cette grande toxicité. Ainsi, par exemple, 10 à 20 mg, par kg d'animal, d'éther-sel polysulfurique de la cellulose sont toxiques pour la souris.

Il a été actuellement établi qu'on pouvait obtenir de précieux dérivés de polysaccharides en introduisant, dans des polysaccharides, comme la cellulose, l'amidon, la pectine, la chondrosine, etc., tout d'abord des groupes acides de nature éthérique et en éthérifiant ensuite, avec de l'acide sulfurique, les hydroxyles encore libres du polysaccharide. Des corps de ce genre sont obtenus en transformant, par exemple, la cellulose en éthers-sels glycoliques de la cellulose ayant la formule



et en transformant, ensuite, ceux-ci en

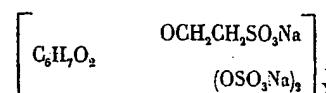
éthers-sels polysulfuriques.



A la place des groupes des éthers glycoliques, on peut utiliser aussi d'autres radicaux acides avec le même résultat. On prépare, par exemple, à partir de la cellulose et de l'acide β — bromoéthane sulfonique, l'éther de la cellulose — β — oxyéthanésulfonique ayant la formule suivante



et on le transforme, ensuite, en éther polysulfurique



Il n'est pas nécessaire d'introduire exactement un seul groupe acide pour une unité de polysaccharide, c'est-à-dire sur le groupe $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5$. Des produits qui contiennent plus ou moins de ces radicaux acides éthérés peuvent également être utilisés comme matières premières pour la fabrication d'éthers-sels polysulfuriques. Enfin, il n'est

pas nécessaire que tous les groupes hydroxy-
les du polysaccharide soient éthérifiés par
l'acide sulfurique, car les stades d'éthers-
sels quelque peu inférieurs présentent encore
5 une activité relativement bonne.

Ces nouvelles combinaisons peuvent évi-
ter sérieusement la coagulation sanguine et
sont peu toxiques.

Exemple 1. — 3 parties en poids d'éther
10 glycolique de la cellulose, préparées sui-
vant J. K. Cowdhury (Biochemische Zeits-
chrift 148 (1924), p. 76), sont agitées dans
30 parties en volume de pyridine et 7 par-
ties en volume d'acide chlorosulfonique pen-
15 dant 5 heures à 85°. Par décomposition du
produit de la réaction avec de la glace, il
se forme une fraction soluble dans l'eau
et une autre moins soluble. A partir de la
solution aqueuse, l'éther-sel polysulfurique
20 de l'éther glycolique de la cellulose est pré-
cipité par addition de l'alcool, puis est de
nouveau dissous dans de l'eau, la solution
est neutralisée avec de la lessive de soude,
le sel sodique est précipité dans de l'alcool,
25 purifié par dialyse et, finalement, de nou-
veau précipité de la solution aqueuse
concentrée par addition d'alcool. La teneur
en soufre de la combinaison est d'environ
14,5 %

30 On peut aussi préparer des produits avec
une teneur moindre en soufre. Ceux-ci
peuvent être à nouveau éthérifiés par un
nouveau traitement avec de l'acide chloro-
sulfonique et de la pyridine.

35 *Exemple 2.* — On laisse reposer, pendant
2 heures, 5 parties en poids de cellulose
sèche pulvérisée, avec 40 parties en volume
de lessive de soude aqueuse à 40 %. On ajoute
ensuite 50 parties en poids de β -bromcétha-
40 nesulfonate de sodium et on chauffe 3 heures
au bain-marie. La solution devient alors
foncée. Au bout de 24 heures, on précipite
le produit de la réaction par addition d'al-
cool, on le centrifuge, on le dissout dans un
45 peu d'eau et on le précipite de cette solu-
tion après centrifugation de petites par-
ties insolubles du sel sodique de l'éther
 β -éthanesulfonique de la cellulose par
addition d'alcool. Le produit est purifié
50 par dialyse, pendant un jour, de la solution
aqueuse de cette préparation et, ensuite,
par précipitation avec de l'alcool.

Dans un mélange fortement refroidi de
60 parties en volume de pyridine sèche et
14 parties en volume d'acide chlorosulfo- 55
nique, on introduit 6 parties en poids de
l'éther-éthanesulfonique de la cellulose
chauffé en agitant. On chauffe, en agitant
continuellement, la masse de réaction pen-
dant 5 heures à 85°, on laisse ensuite 60
reposer 12 heures à la température ambiante
et on verse sur de la glace. La plus grande
partie du dérivé cellulosoïque se sépare. Après
filtration d'un précipité insoluble léger,
on ajoute de l'alcool au filtrat aqueux, de 65
telle sorte que l'éther-sel polysulfurique-
éthanesulfonique de la cellulose précipite.
On filtre sur amiante, on dissout le préci-
pité dans un peu d'eau, on neutralise par
addition de lessive de soude et on préci-
pite le sel sodique de la solution aqueuse
70 par addition d'alcool. On laisse ensuite
reposer, pendant 12 heures, sous de l'al-
cool, le sel sodique pour le débarrasser de
son eau, puis ce sel est traité par de l'éther
75 et, finalement, séché. Teneur en soufre
17,2 %.

Exemple 3. — On laisse reposer, pendant
3 heures, 5 parties en poids d'amidon soluble
additionnées de 40 parties en volume de 80
lessive de soude à 40 %, ce qui produit,
en grande partie, une dissolution de la
substance. On ajoute alors progressivement
20 parties en poids d'acide chloracétique.
Le mélange se réchauffe et la solution se 85
clarifie. On chauffe encore pendant 10 mi-
nutes sur le bain-marie et on laisse reposer
pendant la nuit.

Le produit de la réaction est alors versé
dans 150 parties en volume d'alcool, le 90
liquide huileux précipité est centrifugé,
dissous dans l'eau et précipité à nouveau
avec de l'alcool. Par trituration avec de
l'alcool anhydre, le liquide huileux prend
une consistance plus solide et, par dessica-
tion dans l'exciccateur au vide, se soli-
difie finalement en une masse qu'on peut
pulvériser. Pour purifier ce sel sodique de
l'éther glycolique de l'amidon du chlorure
de sodium adhérant, on le dissout à nou-
veau dans de l'eau et on le précipite en le
versant dans une quantité double en volume
d'alcool. La substance ainsi précipitée est
centrifugée, portée à l'ébullition avec de
95

l'alcool et de l'éther et, finalement, séchée.

Dans un mélange de 45 parties en volume de pyridine et 11 parties en volume d'acide chlorosulfonique, on incorpore 5 parties en poids d'éther glycolique sodique d'amidon et on chauffe ce mélange, pendant 5 heures, à 85-90°. Il se forme alors une solution limpide. On laisse reposer le tout pendant la nuit à la température ambiante.

La solution est ensuite décomposée avec 50 parties en volume d'eau, le résidu insoluble est séparé par centrifugation, lavé avec de l'eau, puis dissous dans de la lessive de soude à 10 %. Le constituant soluble du produit de sulfonation est précipité avec un volume double d'alcool, centrifugé, dissous dans un peu de lessive aqueuse et incorporé à la première solution mentionnée. Le sel sodique de l'éther-sel glycol-éther-sulfurique de l'amidon est alors précipité en versant cette solution dans un volume double d'alcool. La purification est obtenue par dissolution dans un mélange eau-alcool, qui est ensuite dialysé. Après précipitation, par l'alcool, du sel sodique de l'éther-sel glycol-éther-sulfurique de l'amidon, celui-ci est chauffé avec de l'alcool et de l'éther, puis finalement séché.

Exemple 4. — On laisse reposer, pendant une nuit, 5 parties en poids de glycogène, additionnées de 50 parties en volume de lessive de soude aqueuse à 40 %. On ajoute alors 50 parties en poids d'acide bromo-éthane-sulfonique de sodium et on chauffe pendant 5 heures au bain-marie. La dissolution s'effectue progressivement et complètement. On laisse reposer le tout pendant la nuit à la température ambiante et le produit de la réaction est versé dans 150 parties en volume d'alcool. Il précipite, tout d'a-

bord, sous forme d'un liquide huileux, mais peut être obtenu, après nouvelle précipitation dans un mélange eau-alcool et dessiccation, sous forme solide. Rendement 4,5 parties en poids d'éther sulfonique du glycogène β -oxyéthane. 45

L'éthérification de la combinaison avec de l'acide chlorosulfonique s'effectue de la même façon que dans l'exemple 3. Pour 4,5 parties en poids d'éther sulfonique du glycogène β -oxyéthane, on utilise, pour la sulfonation, un mélange de 45 parties en volume de pyridine et 11 parties en volume d'acide chlorosulfonique. On laisse réagir celui-ci pendant 5 heures à 85°. Le produit de la réaction est soumis à une dialyse afin de le purifier. 55

Rendement 5,8 parties en poids d'éther sulfonique du glycogène β -oxyéthane-éther-sel-sulfosulfurique. 60

Il est bien entendu que l'invention ne s'applique pas aux produits eux-mêmes obtenus suivant le procédé qui vient d'être décrit en tant que ces produits peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques. 65

RÉSUMÉ.

L'invention a trait à un procédé pour la préparation de dérivés de polysaccharides.

Ce procédé est essentiellement caractérisé par le fait qu'il consiste à éthérifier partiellement les polysaccharides avec des acides aliphatiques oxycarboniques ou oxsulfoniques et à transformer ces produits de réaction en éthers-sels polysulfuriques. 70

Société dite : F. HOFFMANN-LA ROCHE & C°
(SOCIÉTÉ ANONYME).

Par procuration :
Étienne COULOMB.

